Eigenschaften und Struktur von Thiazol- und Oxazol-Derivaten

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ANTON KLEIBER

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A.G.

1940

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546710_0163

Eigenschaften und Struktur von Thiazol- und Oxazol-Derivaten

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ANTON KLEIBER

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.

1940

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *Fr. Fichter*.

Basel, den 27. Juni 1939.

Prof. Dr. *P. Ruggli*,
Dekan.

Herrn *Anton Kleiber* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 27. Juni 1939 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Eigenschaften und Struktur von Thiazol- und Oxazol-Derivaten

kann eingesehen oder entliehen werden:

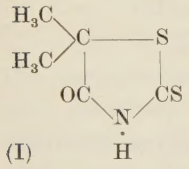
1. im Chemischen Institut (anorganische Abteilung) der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

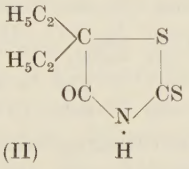
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

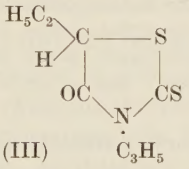
Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXI,
Fasciculus Primus und Quintus, 1938.

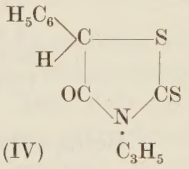
Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen VI[1]). Über einige Derivate des Thiazols und des Oxazols.

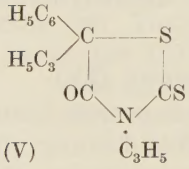
Von *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*[2]) wurden einige 2,4-Dioxo-5,5-dialkyl-thiazolidine hergestellt, die, wie die pharmakologische Prüfung ergab, narkotische Eigenschaften besitzen. Im Zusammenhang hiermit interessierten uns noch einige Rhodanine und Oxazolidine, über deren Darstellung wir im folgenden berichten.

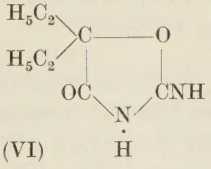

(I)

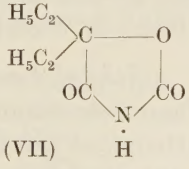

(II)


(III)


(IV)


(V)


(VI)


(VII)

4-Oxo-2-thion-5,5-dimethyl-thiazolidin (I)[3]).

α-Bromisobuttersäure wird in alkoholischer Lösung mit einer Suspension von dithiocarbaminsaurem Ammonium in Alkohol versetzt und während 12 Stunden bei 60° gehalten. Nach der Entfernung des ausgeschiedenen Ammoniumbromids und des Alkohols wird der Rückstand in Äther aufgenommen. Die beim Verdampfen des Äthers verbleibenden Krystalle, aus Petroläther und sodann aus

[1]) III. Helv. **20**, 1388 (1937); IV. Helv. **20**, 1446 (1937); V. Helv. **21**, 108 (1938).

[2]) loc. cit. III. Mitteilung.

[3]) Über in 3-Stellung substituierte Derivate dieser Verbindung siehe *J. v. Braun*, B. **35**, 3385 (1902).

Methylalkohol umkrystallisiert, ergeben Krystallnadeln vom Smp. 129°.

4,015 mg Subst. gaben 5,525 mg CO_2 und 1,605 mg H_2O
4,375 mg Subst. gaben 0,3606 cm³ N_2 (26°, 725 mm)
22,045 mg Subst. gaben 64,135 mg $BaSO_4$
$C_5H_7ONS_2$ Ber. C 37,27 H 4,35 N 8,70 S 39,75%
Gef. „ 37,53 „ 4,47 „ 8,71 „ 39,96%

4-Oxo-2-thion-5,5-diäthyl-thiazolidin (II).

Die Verbindung wird in entsprechender Weise durch Kondensation von Diäthylbromessigsäure und Ammoniumdithiocarbaminat erhalten. Durch Umkrystallisieren aus Wasser erhält man farblose Krystalle vom Smp. 106°.

4,270 mg Subst. gaben 6,985 mg CO_2 und 2,325 mg H_2O
3,805 mg Subst. gaben 0,2548 cm³ N_2 (27°, 719 mm)
19,315 mg Subst. gaben 47,555 mg $BaSO_4$
$C_7H_{11}ONS_2$ Ber. C 44,44 H 5,82 N 7,40 S 33,86%
Gef. „ 44,62 „ 6,09 „ 7,20 „ 33,82%

3-Allyl-4-oxo-2-thion-5-äthyl-thiazolidin (III).

Ausgehend von 5 Äthyl-rhodanin lässt sich in alkalischer Lösung durch Einwirkung von Allylbromid eine ölige Abscheidung erzielen, die nach der Isolierung und Reinigung durch Destillation im Vakuum ein bei 160° (11 mm) siedendes Öl ergibt.

5,065 mg Subst. gaben 8,870 mg CO_2 und 2,580 mg H_2O
4,495 mg Subst. gaben 0,2896 cm³ N_2 (26°, 716 mm)
22,190 mg Subst. gaben 51,090 mg $BaSO_4$
$C_8H_{11}ONS_2$ Ber. C 47,76 H 5,47 N 6,96 S 31,84%
Gef. „ 47,77 „ 5,70 „ 6,68 „ 31,63%

Beim alkalischen Abbau[1]) der Verbindung treten keine Rhodan-Ionen auf, so dass angenommen werden muss, die Allylierung sei in 3- und nicht in 5-Stellung erfolgt.

3-Allyl-4-oxo-2-thion-5-phenyl-thiazolidin (IV).

5-Phenyl-rhodanin, aus Phenyl-bromessigsäure und Ammoniumdithiocarbaminat gewonnen[2]), wird in alkalischer Lösung mit Allylbromid zur Reaktion gebracht. Die sich abscheidenden Krystalle, aus Alkohol umkrystallisiert, zeigen einen Smp. von 118°.

4,230 mg Subst. gaben 8,975 mg CO_2 und 1,800 mg H_2O
5,240 mg Subst. gaben 0,2744 cm³ N_2 (31°, 724 mm)
19,230 mg Subst. gaben 35,590 mg $BaSO_4$
$C_{12}H_{11}ONS_2$ Ber. C 57,82 H 4,41 N 5,62 S 25,72%
Gef. „ 57,80 „ 4,76 „ 5,60 „ 25,42%

Der alkalische Abbau ergibt hier gleichfalls keine Rhodan-Ionen.

[1]) Siehe *J. Ginsburg* und *S. Bondzynski*, B. **19**, 114 (1886); *M. Nencki*, B. **17**, 2280 (1884).

[2]) *Wheeler* und *Johnson*, Am. Soc. **24**, 688 (1902), erhielten 5-Phenyl-rhodanin aus Phenyl-brommalonsäure-diäthylester mit Kaliumrhodanid und Erhitzen des Reaktionsproduktes mit Thioessigsäure.

3-Allyl-4-oxo-2-thion-5,5-phenyl-allyl-thiazolidin (V).

Löst man 3-Allyl-5-phenyl-rhodanin erneut in verdünnter Natronlauge und fügt ein weiteres Mol Allylbromid hinzu, so scheidet sich beim Schütteln nach einiger Zeit ein Öl ab. Nach der Abtrennung wird dieses in Äther aufgenommen und das aus der ätherischen Lösung isolierte Öl einer Destillation im Vakuum unterworfen. Sdp. 205—207° (10 mm).

3,045 mg Subst. gaben 0,135 cm³ N_2 (18,5°, 731 mm)
$C_{15}H_{15}ONS_2$ Ber. N 4,84 Gef. N 4,99%

4-Oxo-2-imino-5,5-diäthyl-oxazolidin (VI).

W. Traube[1]) gewann durch Kondensation von Glykolsäureäthylester mit alkoholischer Guanidinlösung 4-Oxo-2-imino-oxazolidin. In ganz entsprechender Weise erhalten wir, ausgehend von Diäthyloxyessigester in alkoholischer Lösung, mit einer alkoholischen Guanidinlösung eine Kondensation. Nach der Entfernung des überschüssigen Alkohols wurde eine Abscheidung von Krystallen erzielt. Die Verbindung, aus Wasser umkrystallisiert, lässt sich in Form weisser Krystalle vom Smp. 237° gewinnen.

3,390; 3,315 mg Subst. gaben 0,5733; 0,5463 cm³ N_2 (31°, 720 mm; 22°, 719 mm)
$C_7H_{12}O_2N_2$ Ber. N 17,95 Gef. N. 17,99; 18,04%

2,4-Dioxo-5,5-diäthyl-oxazolidin (VII).

Die Überführung des 4-Oxo-2-imino-5,5-diäthyl-oxazolidin in die entsprechende 2,4-Dioxo-Verbindung wurde durch Behandlung mit 30-proz. Schwefelsäure in der Wärme erreicht. Das sich abscheidende Öl wird in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet und nach Verjagen des Äthers die zähflüssige Verbindung einer Destillation im Vakuum unterworfen. 2,4-Dioxo-5,5-diäthyl-oxazolidin siedet bei 157° (12 mm).

4,290 mg Subst. gaben 8,395 mg CO_2 und 2,715 mg H_2O
4,205 mg Subst. gaben 0,3405 cm³ N_2 (28°, 722 mm)
$C_7H_{11}O_3N$ Ber. C 53,50 H 7,01 N 8,91%
Gef. „ 53,37 „ 7,08 „ 8,72%

Über die pharmakologischen Eigenschaften der in der III. Mitteilung erwähnten Dioxo-thiazolidine und der hier angegebenen Verbindungen berichten wir zusammenhängend in einer späteren Veröffentlichung.

[1]) B. **46**, 2077 (1913).

Zur Kenntnis der Eigenschaften isosterer und strukturähnlicher Verbindungen. VII[1]).

Über die Dissoziationskonstanten einiger 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-oxazolidine und 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-thiazolidine.

Die Darstellung des 5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-oxazolidins mit dem Smp. 75° ist von *F. Urech*[2]) beschrieben worden. Wir selbst berichteten in einer vorangegangenen Mitteilung[3]) über die Synthese des flüssigen 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-oxazolidins, eine Verbindung mit dem Sdp. 157° (12 mm), die im biologischen Versuch wie die entsprechenden Thiazolidine narkotische Eigenschaften zeigt. Aus systematischen Gründen interessierten uns noch die Eigenschaften des 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidins, dessen Synthese wir im folgenden kurz beschreiben.

In Anlehnung an die Arbeitsweise von *F. Urech* wurden 65 g Kaliumcyanid und 97 g Kaliumrhodanid mit wenig Wasser angerieben und mit 72 g Methyl-äthyl-keton durch Zusatz einer 30-proz. Salzsäure zur Kondensation gebracht. Aus der mit Wasser verdünnten Reaktionsmasse wird durch Benzol das gebildete 5,5-Methyl-äthyl-2-thion-4-oxo-oxazolidin extrahiert und durch Umkrystallisieren aus Wasser gereinigt. Das in Nadeln krystallisierende Produkt schmilzt bei 106°.

4,175 mg Subst. gaben 6,890 mg CO_2 und 2,215 mg H_2O
3,950 mg Subst. gaben 0,3111 cm³ N_2 (25°, 726 mm)
19,070 mg Subst. gaben 27,915 mg $BaSO_4$

$C_6H_9O_2NS$	Ber.	C 45,10	H 5,65	N 8,80	S 20,12%
	Gef.	„ 45,01	„ 5,93	„ 8,61	„ 20,10%

Als Nebenprodukt entsteht stets ein gelbgefärbter Stoff, der aus viel Wasser sich umkrystallisieren lässt, und der sich durch Eigenschaften und Analyse als Xanthanwasserstoff charakterisieren liess.

4,620 mg Subst. gaben 2,710 mg CO_2 und 0,615 mg H_2O
4,180 mg Subst. gaben 0,7105 cm³ N_2 (25°, 716 mm)

$C_2H_2N_2S_3$	Ber.	C 16,00	H 1,34	N 18,66%
	Gef.	„ 16,00	„ 1,48	„ 18,34%

Die Überführung der 2-Thion-4-oxo-Verbindung in die entsprechende 2,4-Dioxo-Verbindung lässt sich, den Angaben von *Urech* folgend, durch längeres Erwärmen mit einer Bleiacetatlösung bewirken. Schneller führt eine Umsetzung mit Bromwasser zum Ziel. Durch Extraktion mit Benzol lässt sich aus der wässerigen Lösung die gebildete 2,4-Dioxo-Verbindung isolieren. Bei der

[1]) VI. Mitteilung, Helv. **21**, 709 (1938).
[2]) B. **6**, 1113 (1873); **11**, 467 (1878).
[3]) Helv. **21**, 111 (1938).

Destillation im Vakuum geht 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidin unter 11 mm Druck bei 147—148° über. Durch starkes Abkühlen lässt sich eine Krystallisation bewirken. Die erhaltenen Krystalle schmelzen bei 31°.

4,739 mg Subst. gaben 8,670 mg CO_2 und 2,720 mg H_2O
5,285 mg Subst. gaben 0,4753 cm³ N_2 (27°, 722 mm)
$C_6H_9O_3N$ Ber. C 50,35 H 6,29 N 9,79%
Gef. „ 49,90 „ 6,42 „ 9,72%

Die Dissoziationskonstante dieses 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidins und der beschriebenen 5,5-Dimethyl- und 5,5-Diäthyl-Verbindung ermittelten wir elektrometrisch. Desgleichen wiederholten wir die Messung der Dissoziationskonstanten der entsprechenden 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-thiazolidine[1]), die uns nunmehr in grösserer Menge und in reinster Form zur Verfügung standen. Die früher mitgeteilten, auch mit analysenreinen Produkten ausgeführten Messungen erfahren eine Änderung, indem sich die Diäthyl-Verbindung bei den neuen Messungen als wenig aber deutlich saurer erwies als die Dimethyl-Verbindung.

Die Berechnung der Dissoziationskonstanten aus den gefundenen p_H-Werten und dem bei der Titration ermittelten Umschlagspunkt erfolgte nach der von *Auerbach* und *Smolczyk*[2]) angegebenen Formel:

$$K = h \frac{x}{x_a - x},$$

in der K die Dissoziationskonstante, h die Wasserstoffionenkonzentration, x die Menge der zugesetzten Lauge in cm³ und x_a die Menge der bis zum Umschlagspunkt zugesetzten Lauge bedeutet.

Die zur Titration verwandte Lauge war 0,1-n.; in allen Fällen betrug das Volumen der Lösung 10 cm³, nur beim Diallyl-dioxo-thiazolidin 20 cm³.

1. 5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0{,}00816$ Mol/Liter; $x_a = 0{,}838$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,174	6,02	2,50
0,235	6,19	2,52
0,292	6,34	2,44
0,349	6,48	2,36
0,405	6,61	2,29
0,463	6,72	2,36
0,520	6,88	2,16
0,578	7,02	2,22
0,635	7,14	2,26
0,691	7,32	2,25
Mittelwert: $K = 2{,}30 \times 10^{-7}$.		

[1]) *H. Erlenmeyer, A. Kleiber, A. Epprecht*, Helv. **20**, 1446 (1937).
[2]) Z. physikal. Ch. [A] **110**, 65 (1924).

2. 5, 5-Diäthyl-2, 4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0{,}00575$; $x_a = 0{,}584$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,232	6,22	3,97
0,292	6,42	3,80
0,352	6,58	4,00
0,410	6,80	3,72
0,469	7,04	3,72
Mittelwert: $K = 3{,}84 \times 10^{-7}$.		

3. 5, 5-Dipropyl-2, 4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0{,}00230$; $x_a = 0{,}223$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,029	5,50	4,73
0,060	5,88	4,86
0,089	6,24	3,82
0,120	6,46	4,05
0,178	6,91	4,86
Mittelwert: $K = 4{,}30 \times 10^{-7}$.		

4. 5, 5-Diallyl-2, 4-dioxo-thiazolidin.

$c = 0{,}00126$; $x_a = 0{,}260$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,059	5,52	8,86
0,087	5,79	8,15
0,115	6,00	7,93
0,143	6,24	7,03
0,172	6,40	7,79
0,201	6,64	7,81
Mittelwert: $K = 7{,}99 \times 10^{-7}$.		

5. 5, 5-Dimethyl-2, 4-dioxo-oxazolidin.

$c = 0{,}00671$; $x_a = 0{,}687$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,117	5,41	7,98
0,145	5,51	8,28
0,204	5,70	8,45
0,262	5,88	8,14
0,292	5,99	7,53
0,328	6,06	7,95
0,410	6,28	7,77
0,525	6,65	7,25
Mittelwert: $K = 7{,}79 \times 10^{-7}$.		

6. 5,5-Methyl-äthyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$c = 0{,}00721$; $x_a = 0{,}680$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,176	5,47	11,9
0,237	5,66	11,8
0,296	5,80	12,2
0,359	5,91	13,7
0,419	6,06	14,0
0,478	6,34	10,8
Mittelwert: $K = 12{,}7 \times 10^{-7}$.		

7. 5,5-Diäthyl-2,4-dioxo-oxazolidin.

$c = 0{,}00446$; $x_a = 0{,}446$.

x	p_H	$K \times 10^7$
0,115	5,22	21,0
0,172	5,50	19,8
0,230	5,77	18,1
0,288	6,03	17,0
0,350	6,32	17,5
Mittelwert: $K = 19{,}8 \times 10^{-7}$.		

Die Messungen zeigen, dass die 5,5-Dialkyl-2,4-dioxo-oxazolidine stärkere Säuren sind als die entsprechenden Thiazolidine. Innerhalb der Reihen steigt mit der Zahl der in 5-Stellung in Form von Alkylen eingeführten Kohlenstoffatome die Acidität. Die Diallyl-Verbindung ist saurer als die entsprechende Dipropyl-Verbindung.

Curriculum vitae.

Ich, Anton Kleiber, wurde am 20. Februar 1911 in Basel geboren als Sohn des Anton Kleiber, Postbeamter von Basel, und seiner Gattin Katharina, geb. Scherer.

Nach dem Besuch der hiesigen Primarschule und der Unteren Realschule absolvierte ich die vier Klassen der Handelsabteilung der Oberen Realschule. Im Frühjahr 1928 erhielt ich das Diplom der Kantonalen Handelsschule Basel, und im April 1929 verliess ich die Anstalt mit dem Maturitätszeugnis.

Zunächst trat ich nun bei der Firma Chemische Fabrik vormals Sandoz in Basel als kaufmännischer Angestellter ein, wo ich bis zum Oktober 1931 in der pharmazeutischen Abteilung gearbeitet habe. Auf das Wintersemester desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Basel zum Studium der Chemie. Im folgenden Semester legte ich vor Herrn Prof. Dr. A. Ostrowski das Ergänzungsexamen in Mathematik ab.

Ich arbeitete zuerst in der Anorganischen Abteilung der Chemischen Anstalt unter Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter und legte vor ihm am 14. Februar 1935 das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie ab.

Meine Studien wurden mehrmals durch Militärdienst unterbrochen. So war ich auch während des Sommersemesters 1934 von den Vorlesungen und Übungen an der Universität dispensiert.

Vom Sommersemester 1935 bis Sommersemester 1936 war ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Rupe mit organischen Arbeiten beschäftigt und bestand am 11. Juni 1936 das Vorexamen in organischer Chemie.

Über meine botanischen Kenntnisse wies ich mich am 5. Juli 1934 in einem Examen vor Herrn Prof. Dr. G. Senn aus.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

St. Bauer, A. L. Bernoulli, F. Bürki, S. Edlbacher, H. Erlenmeyer, Fr. Fichter, H. Fischer, R. Flatt, jun., P. Häberlin, A. Hagenbach, W. Kuhn, Fr. Leuthardt, E. Miescher, H. Mohler, A. Portmann,

M. Reinhard, A. Rittmann, P. Ruggli, H. Rupe, E. Salin, G. Senn, O. Schuepp, E. Staehelin, W. Vischer.

Allen diesen Herren möchte ich für ihre freundlichen Bemühungen bestens danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem sehr verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, auf dessen Veranlassung und unter dessen Leitung ich vom Wintersemester 1936/37 bis zum Sommersemester 1938 mit der vorliegenden Arbeit beschäftigt war. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter für sein mir stets erwiesenes Wohlwollen.